

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
〔PCT18条、PCT規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 F5-01PCT386	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。		
国際出願番号 PCT/JPO1/05426	国際出願日 (日.月.年) 25.06.01	優先日 (日.月.年) 05.07.00	
出願人(氏名又は名称) 松下電器産業株式会社			

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、
第 1 図とする。 ☒ 出願人が示したとおりである。

☐ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (P C T 1 7 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☒ 請求の範囲 9 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

嗅粘膜刺激性化合物の具体的な構成が記載されていない。
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6. 4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61B5/0484, 5/0478 A61N1/05 A01K67/00
G01N33/50, 33/15

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61B5/0484, 5/0478 A61N1/05 A01K67/00
G01N33/15, 33/50

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年
日本国公開実用新案公報 1971-2001年
日本国登録実用新案公報 1994-2001年
日本国実用新案登録公報 1996-2001年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 970702 A1 (第一製薬株式会社) 12. 1月. 2000 (12. 01. 00) 全文, 全図 &WO 97/29764 A1 &AU 1672397 A	1-8, 10-31
A	JP 11-196870 A (御子柴克彦) 27. 7月. 1999 (27. 07. 99) 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-8, 10-31

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 07. 01

国際調査報告の発送日

31.07.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中根 利明

2W

9021

電話番号 03-3581-1101 内線 3292

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 1 月 10 日 (10.01.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/02009 A1

(51) 国際特許分類: A61B 5/0484, 5/0478, A61N 1/05, A01K 67/00, G01N 33/50, 33/15

(74) 代理人: 山本秀策 (YAMAMOTO, Shusaku); 〒540-6015 大阪府大阪市中央区城見一丁目2番27号 クリスタルタワー15階 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/05426

(22) 国際出願日: 2001 年 6 月 25 日 (25.06.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-204411 2000 年 7 月 5 日 (05.07.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 松下電器産業株式会社 (MATSUSHITA ELECTRIC INDUSTRIAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒571-8501 大阪府門真市大字門真1006番地 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

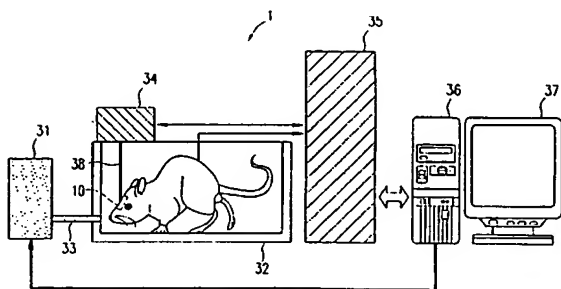
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岡 弘章 (OKA, Hiroaki) [JP/JP]; 〒573-1194 大阪府枚方市中宮北町3-10 枚方ガーデンヒルズ913号室 Osaka (JP). 小川竜太 (OGAWA, Ryuta) [JP/JP]; 〒574-0031 大阪府守口市橋波東之町1-4-15 パレラガール603 Osaka (JP). 行政哲男 (YUKIMASA, Tetsuo) [JP/JP]; 〒573-1122 大阪府枚方市西船橋二丁目10-1-206 Osaka (JP).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: APPARATUS AND METHOD FOR SCREENING, OLFACTORY MUCOSA STIMULATING COMPOUND FOUND BY THE SCREENING METHOD, AND THERAPEUTIC APPARATUS AND ELECTRODE SECTION FOR MEASUREMENT

(54) 発明の名称: スクリーニング装置及び方法、スクリーニング方法により得られる嗅粘膜刺激化合物、並びに、治療装置、測定電極部



(57) Abstract: A method and apparatus for screening olfactory mucosa stimulating compounds, wherein an olfactory mucosa stimulating compound is sprayed toward the olfactory mucosa of a rat fixed in an experimental animal fixing device (32) through a spraying nozzle (33), an electric signal generated at an olfactory bulb of the rat is measured by means of an electrode section for measurement (10) imbedded in the olfactory bulb, and the utility of an olfactory mucosa stimulating compound is evaluated on the basis of the correlation between the electric signal measured by the electrode section (10) and physiologic reactions induced in a rat when the olfactory mucosa stimulating compound is sprayed toward the olfactory mucosa of the rat.

[続葉有]

WO 02/02009 A1



(57) 要約:

嗅覚粘膜刺激性化合物を確実にしかも容易にスクリーニングする方法及び装置を提供する。実験動物固定器 32 に固定されたラットの嗅粘膜に対して、嗅粘膜刺激化合物が、噴霧ノズル 33 によって噴霧される。ラットの嗅球には、測定電極部 10 が埋め込まれており、測定電極部 10 によって嗅球にて生じる電気信号が測定される。ラットの嗅粘膜に嗅粘膜刺激化合物が噴霧された場合における測定電極部 10 にて測定される電気信号と、ラットに誘起される生理的反応との相関関係に基づいて、嗅粘膜刺激化合物の有用性が判定される。

明細書

スクリーニング装置及び方法、スクリーニング方法により得られる嗅粘膜刺激化合物、並びに、治療装置、測定電極部

5 技術分野

本発明は、環境科学分野、医療科学分野、薬学分野、食品科学分野、神経生理学分野等において、生物に投与される中枢神経薬等の種々の薬物の効力を調べるスクリーニング装置および方法に関し、より具体的には、実験動物の嗅粘膜を刺激することにより、生体の恒常性、自己治癒能力等を高める嗅粘膜刺激化合物をスクリーニングする装置及び方法、そのスクリーニング方法によって得られる嗅
10 粘膜刺激化合物、さらには、嗅粘膜刺激化合物と同様の効果が得られる治療装置、さらには、スクリーニング装置および治療装置に使用される測定電極部に関する。

背景技術

15 近年、環境汚染に伴う環境変化により、生態系が脅かされて、新たな疾病が増加する傾向になっているが、医療技術の発達により、種々の病気が克服され、長寿命の人が増加している。しかしながら、その反面、主として老人に見られるアルツハイマー症候群、パーキンソン病等、脳機能に異常を引き起こす病気の患者数が増加しており、脳機能を改善する薬物のさらなる開発が望まれている。

20 このような状況のもとで、多くの薬品メーカーおよび化学メーカーは、新規な薬物の開発を行っている。

薬物は、内服、塗布、静脈注射、筋肉注射等により生体に投与されるが、いずれの投与方法であっても、投与された薬物が血流によって体内を循環した後、患部に到達し、患部に到達した薬物が、その患部に直接的に作用する点において共通する。また、将来的に薬物の候補となるリード化合物、その類縁体等も、従来の薬物と同様に、直接、患部に作用する。
25

内服、静脈注射等によって生体に投与される薬物の場合には、投与される薬物の薬物動態、薬物の吸収率、患部到達効率等をシミュレーションし、それを実証する必要がある。

また、内服により薬物を患者に投与する場合、投与された薬物は、胃または小腸により吸収され、吸収された薬物は、肝臓を経て、血流により体内を循環する。しかし、肝臓に到達した薬物は、そのまま排泄、あるいは、代謝されることにより、ほとんどが体外に除去されるために、投与した薬物の一部しか利用されないような場合も多く発生している。また、胃、小腸、肝臓のいずれか、特に肝臓に損傷のある患者には、投与できる薬物の種類及び量が制限される場合がある。

さらに、脳の中枢系への薬物は、脳に移行するに際して、いわゆる血液脳関門を通過する必要がある、薬物の構造によっては、脳内に移行できない場合がある。しかも、脳内では、性質が異なる神経細胞が複雑に絡み合った状態になっているために、脳内に達した薬物によって不測の副作用が発現するおそれがあり、このような副作用の発現を回避することは非常に困難である。

また、薬物が血流による体内循環を経て患部に到達する場合には、薬物が患部に到達して作用するまでに時間がかかるという問題もある。

患部に薬物を塗布するように、直接、薬物を患部に作用させる方法でも、これらの問題点を回避することは困難である。

一方、生体の嗅粘膜の刺激は、直接、脳細胞に伝達されることが知られているが、生体の嗅粘膜の刺激によって、脳細胞がどのように機能するかは必ずしも明確に解明されていない。

発明の開示

本発明は、上記のような問題に鑑みてなされたものであり、その目的は、嗅粘膜を刺激することにより、直接、脳細胞に作用する化合物をスクリーニングする装置及び方法、その装置に使用される測定電極部、その方法によって得られる嗅

粘膜刺激物、並びに治療装置を提供することにある。

上記課題を解決するため、本発明の請求項1の嗅粘膜刺激性化合物スクリーニング装置は、実験動物の嗅粘膜に向けて嗅粘膜刺激化合物を投与する投与手段と、実験動物の嗅球に埋め込まれて、嗅球にて生じる電気信号を測定する測定電極部
5 と、前記投与手段によって実験動物の嗅粘膜に嗅粘膜刺激化合物が投与された場合における該測定電極部にて測定される電気信号と実験動物に誘起される生理的反応との相関関係を分析する処理手段と、を備えたものである。

請求項2の嗅粘膜刺激化合物スクリーニング装置は、請求項1記載の嗅粘膜刺激化合物スクリーニング装置において、前記処理手段は、実験動物から、生理的
10 反応に関するデータを直接得て、前記測定電極部にて測定される電気信号との相関関係を分析するものである。

請求項3の嗅粘膜刺激化合物スクリーニング装置は、請求項1記載の嗅粘膜刺激化合物スクリーニング装置において、前記処理手段は、実験動物が生理的反応を誘起させる嗅球における電気信号に関するデータを予め有しており、そのデータに基づいて、前記測定電極部にて測定される電気信号との相関関係を分析する
15 ものである。

請求項4の嗅粘膜刺激化合物スクリーニング装置は、請求項1～3のいずれかに記載の嗅粘膜刺激化合物スクリーニング装置において、前記投与手段は、嗅粘膜刺激化合物を収容するボックスと、該ボックス内に収容された嗅粘膜刺激化合物を、実験動物の嗅粘膜に噴霧するノズルとを有するものである。
20

請求項5の嗅粘膜刺激化合物スクリーニング装置は、請求項1～4のいずれかに記載の嗅粘膜刺激化合物スクリーニング装置において、前記測定電極部は、嗅球の神経細胞からの電気信号を検出する少なくとも1つの微小電極を有するものである。

請求項6の嗅粘膜刺激化合物スクリーニング装置は、請求項5記載の嗅粘膜刺激化合物スクリーニング装置において、前記微小電極が複数設けられており、各
25

微小電極は、実験動物の嗅粘膜に対する嗅粘膜刺激化合物の投与によって嗅球に発生する電気信号パターンが多点で得られるように配置されているものである。

請求項 7 の嗅粘膜刺激化合物スクリーニング装置は、請求項 5 または 6 記載の嗅粘膜刺激化合物スクリーニング装置において、前記各微小電極には、実験動物が生理的反応を誘起させる電気信号がそれぞれ与えられるものである。

請求項 8 の嗅粘膜刺激性化合物スクリーニング方法は、実験動物の嗅粘膜に向けて嗅粘膜刺激化合物を投与する工程と、実験動物の嗅粘膜に嗅粘膜刺激化合物が投与された場合に、実験動物の嗅球に生じる電気信号を測定する工程と、測定される電気信号と実験動物に誘起される生理的反応との相関関係について分析する工程と、を包含するものである。

請求項 9 の嗅粘膜刺激性化合物は、請求項 8 に記載の嗅粘膜刺激性化合物スクリーニング方法によって、測定電極部にて測定される電気信号と実験動物に誘起される生理的反応との相関関係が認められるものである。

請求項 10 の治療装置は、生体の嗅球に埋め込まれる測定電極部と、生体が生理的反応を誘起させる嗅球での刺激パターンを、該測定電極部に対して電気信号パターンとして与える手段と、を具備するものである。

請求項 11 の測定電極部は、実験動物の嗅球に埋め込まれて、嗅球にて生じる電気信号の測定または嗅球に電気信号を与えるために使用される測定電極部であって、嗅球の神経細胞からの電気信号をそれぞれ検出する複数の微小電極が設けられており、各微小電極が、実験動物の嗅粘膜に対する嗅粘膜刺激化合物の投与によって嗅球に発生する電気信号パターンに基づいて配置されているものである。

請求項 12 の測定電極部は、請求項 11 記載の測定電極部において、前記各微小電極が、 $1\mu\text{m}^2 \sim 100000000\mu\text{m}^2$ の面積になっているものである。

請求項 13 の測定電極部は、請求項 12 記載の測定電極部において、前記微小電極がマトリクス状に配置されているものである。

請求項 14 の測定電極部は、請求項 13 記載の測定電極部において、隣接する

微小電極の間隔が、 $10 \sim 10000 \mu\text{m}$ になっているものである。

請求項 15 の測定電極部は、請求項 11 記載の測定電極部において、前記各微小電極は、フィルム状の基板上に配置されているものである。

5 請求項 16 の測定電極部は、請求項 15 記載の測定電極部において、前記各微小電極は、それぞれリング状をしており、前記基板に設けられた貫通孔の周縁部にそれぞれ配置されているものである。

請求項 17 の測定電極部は、請求項 16 記載の測定電極部において、前記基板に形成された貫通孔の内径が $10000 \mu\text{m}$ 以下であるものである。

10 請求項 18 の測定電極部は、請求項 11 に記載の測定電極部において、前記微小電極は、前記基板の表面および裏面の同じ位置に配置されており、前記基板の一方の面に設けられた各微小電極は、実験動物が生理的反応を誘起させる電気信号パターンを検出し、他方は、検出した信号と同じ、または異なる信号を印加するものである。

15 請求項 19 の測定電極部は、請求項 15 記載の測定電極部において、前記微小電極が、金、白金、ITO、チタニウム、銅、銀、タングステンのいずれかによって形成されているものである。

請求項 20 の測定電極部は、請求項 15 記載の測定電極部において、前記基板が、生体材料によって構成されているものである。

20 請求項 21 の測定電極部は、請求項 15 記載の測定電極部において、前記基板が、ポリエチレンテレフタレート、テフロン、シリコンゴム、半導体材料、導電性ゴムのいずれかによって構成されているものである。

25 請求項 22 の測定電極部は、請求項 13 記載の測定電極部において、前記微小電極は、針状導電線の先端部にそれぞれ形成されており、所定本数の針状導電線が、各微小電極がそれぞれ所定の間隔をあけた状態で束ねられて電極列を構成するとともに、複数の電極列が、所定の間隔をあけて平行に配置されているものである。

請求項 2 3 の測定電極部は、請求項 2 1 記載の測定電極部において、前記針状導電線は、直径 $1\ \mu\text{m} \sim 1000\ \mu\text{m}$ になっているものである。

請求項 2 4 の測定電極部は、請求項 2 2 記載の測定電極部において、前記針状導電線は、針状の導電材料を、先端部の微小電極を除いて絶縁皮膜によって覆われて構成されているものである。

請求項 2 5 の測定電極部は、請求項 2 4 記載の測定電極部において、前記針状導電線の導電材料が、金、白金、ITO、チタニウム、銅、銀、タンタル、導電性ゴムのいずれかによって構成されているものである。

請求項 2 6 の測定電極部は、請求項 2 4 記載の測定電極部において、前記針状導電線の絶縁皮膜が、ポリスチレン、アクリル、ポリカーボネート、ポリイミドのいずれかによって構成されているものである。

請求項 2 7 の測定電極部は、請求項 1 1 記載の測定電極部において、前記微小電極は、生体材料によって構成された皮膜によって覆われているものである。

請求項 2 8 の測定電極部は、請求項 2 2 記載の測定電極部において、前記針状導電性材料の先端部が生体材料の皮膜によって覆われているものである。

請求項 2 9 の治療方法は、実験動物の嗅粘膜に向けて嗅粘膜刺激化合物を投与する工程と、実験動物の嗅粘膜に嗅粘膜刺激化合物が投与された場合に、実験動物の嗅球に生じる電気信号を測定する工程と、測定される電気信号のパターンと、該電気信号のパターンによって実験動物に誘起される生理的反応の種類および程度を把握する工程と、目的の生理的反応を生じるに十分な電気信号パターンを刺激パターンとして該実験動物の嗅球に与える工程と、を包含するものである。

請求項 3 0 の方法は、前記目的の生理的反応が血圧降下であるものである。

請求項 3 1 の方法は、前記目的の生理的反応が血糖値の低下であるものである。

図面の簡単な説明

図 1 は、本発明の嗅粘膜刺激性化合物のスクリーニング装置の実施形態の一例

を示す概略構成図である。

図 2 は、スクリーニング装置に使用される測定電極の一例を示す図であり、(a) は、そのスクリーニング装置に使用される測定電極部の一例を示す概略平面図、(b) は、その詳細を示す拡大平面図、(c) は、その側面図である。

5 図 3 は、スクリーニング装置に使用される測定電極の他の例を示す図であり、(a) は、そのスクリーニング装置に使用される測定電極部の他の例を示す概略平面図、(b) は、その詳細を示す拡大平面図、(c) は、その側面図である。

図 4 は、スクリーニング装置に使用される測定電極のさらに他の例を示す図であり、(a) は、そのスクリーニング装置に使用される測定電極部のさらに他の
10 例を示す概略図、(b) は、その詳細を示す断面図である。

図 5 は、実施例 1 における結果を示す図であって、(a) および (b) は、それぞれ、実施例 1 において、測定電極部にて測定される電気信号パターンを示している。

図 6 は、血圧及び心拍数の経時変化を示すグラフであって、(a) および (b) は、それぞれ、図 5 (a) および (b) に示す電気信号パターンによって誘起される血圧及び心拍数の経時変化を示すグラフである。
15

図 7 は、実施例 2 において測定電極部に与えられた電気信号パターンを示している。

図 8 は、図 7 に示す電気信号パターンを測定電極部に与えた場合のラットの血
20 圧及び心拍数の経時変化を示すグラフである。

図 9 は、ラットの血糖値の経時的変化を示すグラフであって、(a) は、実施例 3 において測定電極部に与えられる電気信号パターンを示し、(b) はその電気信号パターンを測定電極部に与えた場合のラットの血糖値の経時的変化を示すグラフである。

25 図 10 は、実施例 4 において、測定電極部にて測定された電気信号パターンを示している。

図 1 1 は、実施例 4 において測定された血圧及び心拍数の経時的変化を示すグラフである。

なお、図 1 ～ 1 1 に記載される参照番号は、それぞれ以下の部材または装置を示す： 1 0 測定電極部、 1 2 基板、 1 3 微小電極、 1 4 導電線、 1 5 集電部、 1 6 針状導電線、 1 6 a 微小電極、 1 7 電極列、 1 8 ホルダ
5 一、 3 1 嗅粘膜刺激化合物収容ボックス、 3 2 実験動物固定器、 3 3 噴霧ノズル、 3 4 信号増幅刺激装置、 3 5 信号増幅装置、 3 6 処置装置。

発明を実施するための最良の形態

10 本発明は、生体の嗅粘膜を刺激することにより、直接、脳機能を活性化または抑制することにより、生理機能を調節する医薬品候補化合物をスクリーニングする装置及び方法を提供する。本発明のスクリーニング装置は、医薬品候補化合物である嗅粘膜刺激物を生体の嗅粘膜に投与したときに惹起される嗅球の刺激パターンを測定し、そのパターン分析を行って、生体内に生じる生理的反応との相関
15 関係を調査し、嗅粘膜への刺激を介して脳を活性化又は抑制する嗅粘膜刺激物のスクリーニングする。

その結果、本発明のスクリーニング装置によりスクリーニングされる嗅粘膜刺激化合物は、内服薬等の薬物と異なり、嗅粘膜を介して、直接、脳細胞を刺激するために、内服薬等の投与が困難であった患者に対しても、治療薬として有効で
20 ある。また、内服薬等による患部到達経路に与える副作用もほとんどなく、さらに、薬物動態などの実験を行う必要もない。

以下に、本発明のスクリーニング装置を、図面に基づいて詳細に説明する。

図 1 は、本発明のスクリーニング装置の概略構成を示している。このスクリーニング装置 1 は、スクリーニングの候補化合物である嗅粘膜刺激化合物が、所望
25 の濃度で充填された嗅粘膜刺激化合物収容ボックス 3 1 と、実験動物の行動範囲を所定範囲内に固定する実験動物固定器 3 2 と、嗅粘膜刺激化合物収容ボックス

3 1 内の嗅粘膜刺激化合物を実験動物固定器 3 2 に噴霧する噴霧ノズル 3 3 とを有している。

実験動物固定器 3 2 内に固定される実験動物としては、スクリーニング実験の目的によって種々の大きさの動物が使用され、通常、ラット、マウス、ウサギ等
5 である。実験動物固定器 3 2 の大きさは、用いられる実験動物の大きさに対応した大きさとされる。

嗅粘膜刺激化合物収容ボックス 3 1 に充填された嗅粘膜刺激化合物は、噴霧ノズル 3 3 によって、実験動物固定器 3 2 に固定された実験動物の鼻先に向けて噴霧される。実験動物固定器 3 2 は、噴霧ノズル 3 3 から噴霧される嗅粘膜刺激化合物が内部にて拡散し過ぎないような適度の大きさとされている。
10

なお、本実施の形態では、実験動物としてラットを用いており、実験動物固定器 3 2 もラットの大きさに対応した大きさとされている。

実験動物固定器 3 2 に固定される実験動物の頭蓋内の嗅球には、手術によって、測定電極部 1 0 が装着されている。

嗅球とは、脳から前方側に突き出た左右嗅索の先端にあり、層状に並ぶニューロン群で構成される嗅覚の一次中枢である。鼻腔の最上部にある嗅粘膜を形成する嗅細胞の軸索は、頭蓋の内部を通過して、嗅球に達している。嗅球からの二次ニューロンは、大脳皮質の嗅覚野である眼窩前頭回に達している。従って、嗅粘膜刺激化合物による嗅粘膜への刺激は、嗅球を必ず通過するために、嗅球において、
15 嗅粘膜から脳細胞への刺激を確実に検出することができる。

噴霧ノズル 3 3 から嗅粘膜刺激化合物を含む空気を噴霧することによる実験動物の嗅球の電氣的反応は、実験動物に装着された測定電極部 1 0 により測定される。測定電極部 1 0 にて測定される電気信号は、測定電極部 1 0 に接続されたターミナルライン 3 8 および信号増幅刺激装置 3 4 を介して、信号増幅装置 3 5 に
20 与えられている。信号増幅装置 3 5 は、与えられる電気信号を増幅して、コンピュータ等によって構成された処理装置 3 6 に与えられている。

処理装置 3 6 は、測定電極部 1 0 から与えられる電気信号に基づいて、嗅球における刺激パターンを分析するとともに、分析によって得られた刺激パターンを、データとして保存する。また、処理装置 3 6 によって得られた刺激パターンの分析結果は、画像処理されて、表示装置 3 7 に表示される。

5 なお、測定電極部 1 0 と信号増幅装置 3 5 との間に設けられている信号増幅刺激装置 3 4 は、処理装置 3 6 から出力される電気信号を、増幅して測定電極部 1 0 に与えるために設けられており、測定電極部 1 0 が、嗅球における電気信号の測定のみを使用される場合には、特に動作されず、測定電極部 1 0 からの電気信号が通過する。

10 また、実験動物固定器 3 2 には、固定された実験動物の血圧、心拍数等の生体内にて生じる生理反応を測定する手段が設けられており、その測定手段による測定結果が、処理装置 3 6 に与えられている。

図 2 (a) は、実験動物の嗅球に装着された測定電極部 1 0 の概略平面図、図 2 (b) はその拡大図、図 2 (c) は、その側面図である。測定電極部 1 0 は、
15 絶縁性のフィルムによって構成された基板 1 2 と、その基板 1 2 の表面に、例えば 4×4 のマトリクス状に配置された 1 6 個の微小電極 1 3 とを有している。

基板 1 2 は、厚さが $1 \mu\text{m} \sim 100 \mu\text{m}$ 程度であって、一辺の長さが 2mm 程度の正形状に形成されている。各微小電極 1 3 は、一辺が $100 \mu\text{m}$ 程度の正形状に形成されており、隣接する一対の微小電極 1 3 のピッチは、 $500 \mu\text{m}$ 程度とされている。各微小電極 1 3 の大きさに関しては、特に限定されるものではなく、 $1 \mu\text{m}^2 \sim 100000000 \mu\text{m}^2$ 程度の範囲にて、適宜、設定される。
20 また、隣接する一対の微小電極 1 3 のピッチに関しても、特に限定されるものではなく、 $10 \mu\text{m} \sim 10000 \mu\text{m}$ 程度の範囲にて、適宜、設定される。

各微小電極 1 3 には、導電線 1 4 がそれぞれ接続されている。導電線 1 4 は、
25 基板 1 2 上に設けられた導電パターンによって構成されており、その表面が絶縁性材料の皮膜によって覆われている。

各導電線 1 4 は、基板 1 2 の横方向に沿った一方の側縁部に沿って配置されている集電部 1 5 の各電極 1 5 a にそれぞれ接続されている。集電部 1 5 の各電極 1 5 a は、ターミナルライン 3 8 (図 1 参照) に接続されており、このターミナルライン 3 8 は、実験動物の頭蓋から外部に引き出されて信号増幅刺激装置 3 4 に接続されている。

各微小電極 1 3 は、生体組織との密着性を向上させるために、生体材料であるコラーゲンによって形成された薄い皮膜にて覆われている。なお、各微小電極 1 3 を覆う薄い皮膜は、コラーゲンの他、ゼラチン、セルロース等の生体材料を用いてもよい。このように、各微小電極 1 3 を生体材料による皮膜によって覆うことにより、測定電極部 1 0 が実験動物の嗅球内に埋め込まれた際に、嗅球の生体成分に対して高い密着性で嗅球内に保持される。

各微小電極 1 3 及び各導電線 1 4 の材質としては、白金、金、ITO、チタニウム、銅、銀、タングステンを使用することができる。また、導電線 1 4 を覆う絶縁性材料としては、例えば、ポリスチレン、アクリル、ポリカーボネート、ポリアミド等が使用される。

また、基板 1 2 は、ポリエチレンテレフタレート、テフロン、シリコンゴム、半導体材料等によって構成することができる。基板 1 2 としては、このような材料に限らず、コラーゲン、ゼラチン、セルロースなどの生体材料によって構成してもよい。基板 1 2 を生体材料によって構成することにより、測定電極部 1 0 が実験動物の嗅球内に埋め込まれた際に、基板 1 2 が嗅球の生体成分と一体化し、各微小電極 1 3 および導電線 1 4 を絶縁材料の皮膜が、高い密着性で嗅球内に保持される。

このような構成のスクリーニング装置 1 の動作について説明する。まず、スクリーニングの候補となる嗅粘膜刺激化合物を、所望の濃度として嗅粘膜刺激化合物収容ボックス 3 1 に充填する。また、実験動物固定器 3 2 に、実験動物としてのラットを固定する。ラットは、嗅球に測定電極部 1 0 が装着されている。

実験動物固定器 3 2 にラットが固定されると、噴霧ノズル 3 3 によって、ラットの鼻先に向けて嗅粘膜刺激化合物収容ボックス 3 1 に充填された嗅粘膜刺激化合物が、実験動物固定器 3 2 内に空気とともに噴霧される。

5 噴霧ノズル 3 3 から噴出される空気に含まれる嗅粘膜刺激化合物は、ラットの嗅粘膜の嗅細胞を刺激し、この刺激が、電気的信号として、嗅球に伝達される。

ラットの嗅球に埋め込まれた測定電極部 1 0 の各微小電極 1 3 は、各微小電極 1 3 にそれぞれ対応した嗅球の各位置において、嗅粘膜の刺激によって生じる電気信号を測定し、この電気信号が、各微小電極 1 3 に接続された導電線 1 4 及び集電板 1 5、および、実験動物固定器 3 2 の外部に設けられた信号増幅刺激装置 10 3 4 を介して、信号増幅装置 3 5 に送信される。

信号増幅装置 3 5 に送信された電気信号は、信号増幅装置 3 5 によって増幅されて、処理装置 3 6 に出力される。処理装置 3 6 は、信号増幅装置 3 5 から与えられる電気信号に基づいて、嗅球内に配置された各微小電極 1 3 にそれぞれ対応した各位置における電気信号を分析する。

15 また、処理装置 3 6 には、噴霧ノズル 3 3 から嗅粘膜刺激化合物を含む空気が噴霧された際に、実験動物固定器 3 2 にて固定されたラットの血圧、心拍数等の測定結果が与えられている。

処理装置 3 6 は、分析された嗅球における電気信号のパターンと、ラットの血圧、心拍数等の測定結果とに基づいて、ラットに噴霧された嗅粘膜刺激化合物の有効性について判定する。例えば、嗅粘膜刺激化合物による嗅粘膜の刺激によって、ラットの血圧が低下していることが検出されると、その嗅粘膜刺激化合物が、脳細胞を抑制して、血圧を低下させる生理的反応が誘起されているものと判定される。これにより、その嗅粘膜刺激化合物が血圧の低下に有効であるとスクリーニングされる。この場合に、測定電極部 1 0 によって得られた電気信号パターン 20 は、データとして処理装置 3 6 に保存される。

25 なお、測定電極部 1 0 は、基板 1 2 上に微小電極 1 3 が 1 6 個設けられている

が、少なくとも1つの微小電極13を有すればよいが、嗅球における嗅粘膜刺激化合物による刺激パターンを精度よく得るためには、嗅球に発生する電気信号に対応するように複数設けて、嗅球に発生する電気信号のパターンに対応させることが望ましい。この場合の微小電極13の数は、16個に限定されるものではない。

また、処理装置36は、実験動物固定器32に固定されたラットからの血圧、心拍数等の生理的反応を測定して、測定電極部10によって得られた電気信号のパターンに対してラットに生理的反応が誘起されていることを直接的に判定するようになっているが、実験動物が生理的反応を誘起させる嗅球における電気信号パターンに関するデータを予め処理装置36に設定しておいて、そのデータと、測定電極部10にて測定される電気信号のパターンとを比較して、ラットに生理的反応が誘起されることを判定してもよい。

図3は、測定電極部10の他の例を示しており、図3(a)は、測定電極部10の概略平面図、図3(b)は、その拡大図、図3(c)は、その側面図である。この測定電極部10は、絶縁性のフィルム材料によって構成された基板12に、4×4のマトリクス状に、それぞれの内径50 μ m程度の貫通孔が設けられている。隣接する一对の貫通孔のピッチは、500 μ m程度になっている。基板12の表面及び裏面における各貫通孔の周縁部には、リング状の微小電極13がそれぞれ設けられている。従って、基板12の表面および裏面には、16個の微小電極13が、それぞれ同様の位置に配置されている。

各微小電極13は、各貫通孔と同様に、内径500 μ m程度の開口部をそれぞれ有しており、各貫通孔と同心状態でそれぞれ配置されている。各微小電極13の外径は、100 μ m程度とされている。

基板12に設けられた各貫通孔および各微小電極13の開口部の内径は、微小電極13の外径にもよるが、通常、1 μ m以上、10000 μ m以下とされる。

また、この測定電極部10の表面に配置された各微小電極13は、嗅粘膜の嗅

細胞から嗅球に送られる電気信号をそれぞれ測定して、ターミナルライン 38 および信号増幅刺激装置 34 を介して信号増幅装置 35 に与えられて、信号増幅装置 35 によって増幅された後に処理装置 36 に与えられる。処理装置 36 では、信号増幅装置 35 によって増幅された電気信号に基づいて、嗅球における刺激パターンを分析する。

測定電極部 10 の裏面に配置された各微小電極 13 は、処理装置 36 から送信される電気信号が、信号増幅刺激装置 34 によって増幅されて与えられており、各微小電極 16 に与えられる電気信号によって、測定電極部 10 が装着されたラットの嗅球を刺激する。そして、各微小電極 13 によって与えられる電気信号による刺激が、ラットの脳細胞に伝達される。

測定電極部 10 の裏面に配置された各微小電極 13 には、例えば、嗅粘膜刺激化合物によってラットの嗅球が刺激されることによって例えば血圧を降下させるように脳細胞が抑制された場合において、測定電極部 10 の表面に配置された各微小電極 13 によって得られた電気信号のパターンと同様のパターンの電気信号が与えられる。これにより、嗅球には、嗅粘膜刺激化合物による嗅粘膜の刺激と同様の刺激パターンが嗅球を介して脳細胞に与えられることになり、血圧を降下させることができる。

測定電極部 10 の裏面に配置された各微小電極 13 に与えられる電気信号のパターンは、脳細胞の活性化あるいは抑制化させるために有効であると認められるものであれば、測定電極部 10 の表面の微小電極 13 によって得られる電気信号のパターンと同様である必要はなく、異なった電気信号パターンが得られるように、各微小電極 13 に電気信号を送信するようにしてもよい。

このように、測定電極部 10 の各微小電極 13 に電気信号を与えて、嗅球に対して所定パターンの電気信号の刺激を与えることにより、脳細胞の活性化あるいは抑制化によって生理的反応を誘起させることができる。従って、生体の嗅球に測定電極部 10 を装着して、測定電極部 10 の各微小電極 13 に電気信号を与え

て、所定パターンの電気信号による刺激を嗅球に与えることによって、脳細胞の活性化あるいは抑制化による生理的反応の誘起させることができる。このように、本発明の装置は、生体の治療装置として使用することができる。

5 なお、図3に示すように、基板12の表面および裏面に微小電極13がそれぞれ設けられた測定電極部10に限らず、図2に示すように、基板12の表面にのみ微小電極13が設けられている場合にも、その測定電極部10を人体の嗅球に埋め込んで、その測定電極部10に対して、処理装置36から、所定の電気信号を、信号増幅刺激装置34によって増幅して、測定電極部10の各微小電極13に与えることにより、人体に対して生理的反応を誘起させることができ、人体の
10 治療装置として使用することができる。

図3に示す測定電極部10では、各微小電極13がリング状に形成されており、しかも、基板12の表面および裏面に設けられた各微小電極13の開口部同士が、基板に設けられた貫通孔によって相互に連通しているために、測定電極部10を嗅球に埋め込んだ際に分断された嗅球内の神経組織が、対をなす各微小電極13
15 の開口部および貫通孔を介して伸長される。従って、嗅球内にて分断された神経経路を再成することができる。

図4は、測定電極部10のさらに他の例を示しており、図4(a)は、測定電極部10の概略構成図、図4(b)は、その要部の断面図である。この測定電極部10は、例えば、それぞれの先端部に微小電極16aが設けられた長さの異なる4本の針状導電線16を束ねて構成された4本の電極列17を有している。針
20 状導電線16は、針状の導電材料を絶縁皮膜によって覆われて構成されており、各針状導電線16の先端部の絶縁皮膜が剥離されることによって、微小電極16aがそれぞれの先端部に形成されている。各微小電極16aは、例えば、100μmの長さとなる。

25 針状導電線16の導電材料としては、白金、金、ニッケル、チッ化チタン、銅、銀、タングステン等が使用される。また、導電材料を被覆する絶縁皮膜としては、

ポリイミド、ポリスチレン、アクリル、ポリカーボネート等が使用される。

各電極列 17 は、それぞれ長さが異なる 4 本の針状導電線 16 を、先端部に設けられた微小電極 16 a が、例えば、 $500\ \mu\text{m}$ の間隔あけて配置された状態で束ねられている。各電極列 17 は、それぞれの最も短い針状導電線 16 の先端からさらに $500\ \mu\text{m}$ 離れた部分を、シリコン、テフロン等の絶縁性のホルダー 18 によって固定することにより、例えば、それぞれが $500\ \mu\text{m}$ の間隔をあけた状態で平行に保持されている。なお、図 4 (a) では、図面を見やすくするために、各針状導電線 16 の幅を実際の幅よりも広くして示している。

このような構成の測定電極部 10 も、生体の嗅球内に埋め込まれて、図 1 に示すスクリーニング装置、あるいは治療装置に使用される。この測定電極部 10 は、4 つの微小電極 16 a が設けられた各電極列 17 が、相互に適当な間隔をあけて保持されているために、脳組織の切断が少なく、神経回路網を維持したまま生体の嗅球内への埋め込み手術が容易である。

実施例

実施例を用いて本発明を説明する。以下の実施例は、本発明の例示であって、本発明を限定するものではない。

<実施例 1>

実験用動物として、生後 2 週令のラットを使用し、図 4 に示す測定電極部 10 を埋め込む手術を実施した。

測定電極部 10 は、微小電極 16 a の長さが $100\ \mu\text{m}$ 、各電極列 17 における隣接する微小電極 16 a の間隔が $500\ \mu\text{m}$ である。また、針状導電線 16 の導電材料としては、白金が使用されており、絶縁皮膜としては、ポリイミドが使用されている。

測定電極部 10 は、ラット嗅球への埋め込みに先立って、埋め込み後の神経細胞の再生、密着性を向上させるために、微小電極 16 a を N2 サプリメントとコ

ラーゲンによって前処理を行った。

測定電極部 10 をラットに装着する際には、まず、ネンプタール（バルビツール）を、ラット体重の 1/10 量を腹腔内に注射して麻酔した後、ラットをうつ伏せに固定した。ラットを固定した後、前頭部の頭皮を開き、頭蓋骨を 1 mm × 5 mm の大きさで開いた。続いて、前処理を施した測定電極部 10 を嗅球内に挿入し、測定電極部 10 のターミナルライン 38 をラットの頭部外に引き出した。次に、頭蓋に形成されている穴をデンタルセメントにて埋め、ターミナルライン 38 を頭蓋の外に引き出した状態で頭皮を縫合した。この縫合の後、術後の患部を抗生物質（ペニシリン 100 u/ml、ストレプトマイシン 100 μg/ml）にて洗浄し、滅菌デンタルセメントで固めた。

このようにして、測定電極部 10 を埋め込む手術をした後に、3 週間が経過するまで、活性炭によって清浄化された匂い成分のない環境下にてラットを飼育した。そして、手術の 3 週間後に、図 1 に示すスクリーニング装置 1 の実験動物固定器 32 にラットを固定した。体外に引き出したターミナルライン 38 は、実験動物固定器 32 の外部にて、信号増幅刺激装置 34 に接続されている。

このような状態で、スクリーニング装置 1 の嗅粘膜刺激化合物収容ボックス 31 内に、嗅粘膜刺激化合物として、所定の濃度のシネオール ($C_{10}H_{18}O$) を充填して、嗅粘膜刺激化合物収容ボックス 31 内のシネオールを、通常の空気と共に、5 分間にわたって、実験動物固定器 32 内のラットに噴霧して、ラットの嗅球における反応を、測定電極部 10 の各微小電極 16 a からの電気信号として記録した。測定電極部 10 における 16 個の微小電極 16 a の電気信号を、図 5 (a) に示す。同時に、シネオールが噴霧されたときのラットの血圧および心拍数を測定した。その測定結果を図 6 (a) に示す。

次に、シネオールを含まない空気を活性炭によって清浄化し、実験動物固定器 32 に 30 分間にわたって流して、ラットの嗅球の反応が安定するまで待機した。そして、ラットの嗅球が安定した後に、シネオールを通常より 5 % 酸素濃度が高

い空気と共に実験動物固定器 32 に噴霧し、そのときのラットの嗅球の反応を、測定電極部 10 の各微小電極 16 a からの電気信号として記録した。測定電極部 10 における 16 個の微小電極 16 a の電気信号を、図 5 (b) に示す。また、同時に測定されたラットの血圧および心拍数の結果を図 6 (b) に示す。

図 5 (a) と図 5 (b) との比較により、シネオールによってラットの嗅粘膜が刺激されていたことが判明した。また、図 6 (a) と図 6 (b) との比較により、シネオールによって、血圧及び心拍数が上昇するという生理的反応が誘起されていることも明らかになった。しかも、シネオールを通常酸素濃度の空気とともに嗅粘膜に噴霧した場合に、シネオールを酸素濃度が通常より 5 % 高い空気とともに嗅粘膜に噴霧したときよりも、ラットの血圧及び心拍数が上昇することも判明した。

このように、シネオールは、血圧および心拍数の上昇に有効であり、特に、高濃度酸素存在下でない場合に、血圧および心拍数の上昇に有効であることが判明した。

＜実施例 2＞

図 3 に示す測定電極部 10 を、実施例 1 と同様にしてラットに装着した。この測定電極部 10 におけるリング状の各微小電極 13 として、導電性材料である ITO を用い、各微小電極 13 の表面を、それぞれ金によってメッキした。なお、基板 12 としては、厚さ 100 μm のポリイミドのフィルム材料を使用した。

測定電極部 10 が装着されたラットを、図 1 に示すスクリーニング装置 1 の動物実験固定器 32 に固定して、所定の電気信号パターンがラットの嗅球に与えられるように、測定電極部 10 の裏面に設けられた 16 個の微小電極 13 に対して、図 7 に示す電気信号をそれぞれ与えた。そして、電気信号パターンが嗅球に与えられた場合におけるラットの血圧及び心拍数の経時変化を測定した。その結果を図 8 に示す。

測定電極部 10 における各微小電極 13 に対して、図 7 に示す電気信号を与え

ることにより、図 8 に示すように、血圧および心拍数は上昇し、1 時間程度が経過した時点で、血圧値は最大になり、また、2 時間程度が経過した時点で、心拍数は最大になっていた。

このように、嗅球に対して所定の電気信号パターンを与えることによって、脳細胞が活性化されて、血圧および心拍数の上昇という生理的反応が誘起されていることが明らかになった。

＜実施例 3＞

図 2 に示す測定電極部 10 を実施例 1 と同様にしてラットに装着した。この測定電極部 10 の各微小電極 13 として、導電性材料である ITO を用い、各微小電極 13 の表面を、それぞれ金によってメッキした。基板 12 として、厚さ 10 μm のポリイミドのフィルム材料を使用した。

測定電極部 10 が装着されたラットを、図 1 に示すスクリーニング装置 1 の動物実験固定器 32 に固定して、所定の刺激パターンがラットの嗅球に与えられるように、測定電極部 10 に対して、図 9 (a) に示す電気信号を与えた。そして、このような電気信号が測定電極部 10 に与えられた場合におけるラットの血糖値の経時変化を測定した。その結果を図 9 (b) に示す。

このように、嗅球に対して所定の電気信号を与えたることによって血糖値の低下という生理的反応が誘起されていることが確認された。

＜実施例 4＞

図 4 に示す測定電極部 10 を実施例 1 と同様にしてラットに装着した。この測定電極部 10 の針状導電線 16 の導電材料として白金を用い、その導電材料をポリイミドによって絶縁皮膜処理した。針状導電線 16 の径は、100 μm 、電極列 17 における隣接する微小電極 16a の間隔は 500 μm とした。また、微小電極 16a と生体組織の密着性を良好にするために、微小電極 16a を、コラーゲンによって構成された薄い皮膜にて覆った。

測定電極部 10 が装着されたラットを、図 1 に示すスクリーニング装置 1 の動

物実験固定器 32 に固定して、生育環境下において、測定電極部 10 の 16 個の微小電極 16a に対して、図 10 に示す電気信号をそれぞれ与えた、嗅球に対して電気信号による刺激パターンを与えた場合における血圧および心拍数の経時変化を、低酸素濃度条件下および高濃度酸素条件下のそれぞれについて測定した。

5 低酸素濃度条件として、通常の空気の酸素濃度よりも酸素濃度を 5 % 低くし、高酸素濃度条件として、通常の空気における酸素濃度よりも酸素濃度を 5 % が高かった。その測定結果を図 11 に示す。

図 11 に示すように、嗅球に与えられる電気信号パターンによって、血圧および心拍数が上昇するという生理的変化が誘起されており、しかも、低酸素濃度条件下において、血圧および心拍数とも、高酸素濃度条件下よりも大きく上昇していたことが確認された。

なお、図 4 に示す測定電極部 10 に代えて、図 3 に示す測定電極部 10 を使用した場合にも、同様の測定結果が得られた。

本実施例においては表裏に微小電極を複数備えたものを使用しているが、表面のみ電極を有する電極部から信号のみを検出し、スクリーニングを行うことも可能である。

各実施例 1 ~ 4 にそれぞれ示すように、本発明の装置および方法により、生体の嗅球に対する刺激によって、生理的反応が誘起される。しかも、嗅球に対する刺激パターンが異なることにより、誘起される生理的反応の種類、程度等も異なる。このために、生体の嗅粘膜を刺激する嗅粘膜刺激化合物によって誘起される生理的反応の種類、程度等の関連性に基づいて、嗅粘膜刺激化合物がスクリーニングされる。

スクリーニングされた嗅粘膜刺激化合物は、脳細胞に直接的に作用するために即効性を有しており、しかも、内服、血管注射、筋肉注射等による薬物投与が困難である患者に対しても投与することができる新規な薬物として使用することができる。また、様々な環境変化に伴って出現する新たな疾病に対して有効な薬物

の創出も可能である。

さらに、嗅粘膜刺激化合物による嗅粘膜の刺激によって、嗅球にて生じる電気信号パターンと、その電気信号パターンによって誘起される生体の生理的反応の種類、程度等を把握しておき、生体の嗅球に装着された測定電極部に対して、所定の生理的反応が誘起される刺激パターンを電気信号のパターンによって与えることにより、測定電極部が装着された生体には、所定の生理的反応が誘起されることになる。これにより、血圧、血糖値の降下等のような、生体の治療が可能になる。

なお、上記各実施例 1～4 は、本発明の装置および方法の有用性を証明するためになされた一例にすぎず、与える化合物および酸素濃度等は、特に限定されるものではない。

以上、本発明を実施例を参照して説明したが、本発明はこれらに限定されるものではなく、本発明の趣旨を逸脱しない範囲内で、当業者の知識に基づき種々なる改良、修正、変形を加えた態様で実施できる。

産業上の利用可能性

本発明のスクリーニング装置および方法は、実験動物の嗅球に埋め込まれた測定電極部によって、嗅粘膜刺激化合物によって嗅球に生じる電氣的信号を測定して、実験動物に誘起される生理的反応に基づいて、嗅粘膜刺激化合物の有効性が判定されるために、実験動物に対する有効な嗅粘膜刺激化合物を容易に、しかも、確実にスクリーニングすることができる。

また、本発明の治療装置は、人体の脳細胞に直接刺激を与えるために、薬物の投与等のように、副作用等が生じるおそれがない。さらに、本発明の測定電極部は、これらスクリーニング装置および治療装置に好適に使用することができる。

請求の範囲

1. 実験動物の嗅粘膜に向けて嗅粘膜刺激化合物を投与する投与手段と、
実験動物の嗅球に埋め込まれて、嗅球にて生じる電気信号を測定する測定電極部と、

5 前記投与手段によって実験動物の嗅粘膜に嗅粘膜刺激化合物が投与された場合における該測定電極部にて測定される電気信号と実験動物に誘起される生理的反応との相関関係を分析する処理手段と、

を備えた、嗅粘膜刺激性化合物スクリーニング装置。

2. 前記処理手段は、実験動物から、生理的反応に関するデータを直接得て、
10 前記測定電極部にて測定される電気信号との相関関係を分析する、請求項1記載の嗅粘膜刺激化合物スクリーニング装置。

3. 前記処理手段は、実験動物に生理的反応を誘起させる嗅球における電気信号に関するデータを予め有しており、そのデータに基づいて、前記測定電極部にて測定される電気信号との相関関係を分析する、請求項1記載の嗅粘膜刺激化合物スクリーニング装置。

4. 前記投与手段は、嗅粘膜刺激化合物を収容するボックスと、該ボックス内に収容された嗅粘膜刺激化合物を、実験動物の嗅粘膜付近に噴霧するノズルとを有する、請求項1～3のいずれかに記載の嗅粘膜刺激化合物スクリーニング装置。

5. 前記測定電極部は、嗅球の神経細胞からの電気信号を検出する少なくとも
20 1つの微小電極を有する、請求項1～4のいずれかに記載の嗅粘膜刺激化合物スクリーニング装置。

6. 前記微小電極が複数設けられており、各微小電極は、実験動物の嗅粘膜に対する嗅粘膜刺激化合物の投与によって嗅球に発生する電気信号パターンが多点で得られるように配置されている、請求項5記載の嗅粘膜刺激化合物スクリーニング装置。

7. 前記各微小電極には、実験動物が生理的反応を誘起させる電気信号がそれ

ぞれ与えられる、請求項 5 または 6 記載の嗅粘膜刺激化合物スクリーニング装置。

8. 実験動物の嗅粘膜に向けて嗅粘膜刺激化合物を投与する工程と、

実験動物の嗅粘膜に嗅粘膜刺激化合物が投与された場合に、実験動物の嗅球に生じる電気信号を測定する工程と、

5 測定される電気信号と実験動物に誘起される生理的反応との相関関係について分析する工程と、

を包含する、嗅粘膜刺激性化合物スクリーニング方法。

9. 請求項 8 に記載の嗅粘膜刺激性化合物スクリーニング方法によって、測定電極部にて測定される電気信号と実験動物に誘起される生理的反応との相関関係
10 が認められる、嗅粘膜刺激性化合物。

10. 生体の嗅球に埋め込まれる測定電極部と、

生体が生理的反応を誘起させる嗅球での刺激パターンを、該測定電極部に対して電気信号パターンとして与える手段と、

を具備する、治療装置。

15 11. 実験動物の嗅球に埋め込まれて、嗅球にて生じる電気信号の測定または嗅球に電気信号を与えるために使用される測定電極部であって、

嗅球の神経細胞からの電気信号をそれぞれ検出する複数の微小電極が設けられており、各微小電極が、実験動物の嗅粘膜に対する嗅粘膜刺激化合物の投与によって嗅球に発生する電気信号パターンに基づいて配置されている、測定電極部。

20 12. 前記各微小電極が、 $1\ \mu\text{m}^2 \sim 1000000.0\ \mu\text{m}^2$ の面積になっている、請求項 11 記載の測定電極部。

13. 前記微小電極がマトリクス状に配置されている、請求項 12 記載の測定電極部。

25 14. 隣接する微小電極の間隔が、 $10 \sim 10000\ \mu\text{m}$ になっている、請求項 13 記載の測定電極部。

15. 前記各微小電極は、フィルム状の基板上に配置されている、請求項 11

記載の測定電極部。

16. 前記各微小電極は、それぞれリング状をしており、前記基板に設けられた貫通孔の周縁部にそれぞれ配置されている、請求項15記載の測定電極部。

5 17. 前記基板に形成された貫通孔の内径が10000 μ m以下である、請求項16記載の測定電極部。

18. 前記微小電極は、前記基板の表面および裏面の同じ位置に配置されており、前記基板の一方の面に設けられた各微小電極は、実験動物が生理的反応を誘起させる電気信号パターンを検出し、他方は、検出した信号と同じ、または異なる信号を印加する、請求項11に記載の測定電極部。

10 19. 前記微小電極が、金、白金、ITO、チタニウム、銅、銀、タンゲステンのいずれかによって形成されている、請求項15記載の測定電極部。

20. 前記基板が、生体材料によって構成されている、請求項15記載の測定電極部。

15 21. 前記基板が、ポリエチレンテレフタレート、テフロン、シリコンゴム、半導体材料、導電性ゴムのいずれかによって構成されている、請求項15記載の測定電極部。

20 22. 前記微小電極は、針状導電線の先端部にそれぞれ形成されており、所定本数の針状導電線が、各微小電極がそれぞれ所定の間隔をあけた状態で束ねられて電極列を構成するとともに、複数の電極列が、所定の間隔をあけて平行に配置されている、請求項13記載の測定電極部。

23. 前記針状導電線は、直径1 μ m～1000 μ mになっている、請求項22記載の測定電極部。

24. 前記針状導電線は、針状の導電材料を、先端部の微小電極を除いて絶縁皮膜によって覆われて構成されている、請求項22記載の測定電極部。

25 25. 前記針状導電線の導電材料が、金、白金、ITO、チタニウム、銅、銀、タンゲステン、導電性ゴムのいずれかによって構成されている、請求項24

記載の測定電極部。

26. 前記針状導電線の絶縁皮膜が、ポリスチレン、アクリル、ポリカーボネート、ポリイミドのいずれかによって構成されている、請求項24記載の測定電極部。

5 27. 前記微小電極は、生体材料によって構成された皮膜によって覆われている、請求項11記載の測定電極部。

28. 前記針状導電性材料の先端部が生体材料の皮膜によって覆われている、請求項22記載の測定電極部。

29. 実験動物の嗅粘膜に向けて嗅粘膜刺激化合物を投与する工程と、
10 実験動物の嗅粘膜に嗅粘膜刺激化合物が投与された場合に、実験動物の嗅球に生じる電気信号を測定する工程と、

測定される電気信号のパターンと、該電気信号のパターンによって実験動物に誘起される生理的反応の種類および程度を把握する工程と、

15 目的の生理的反応を生じるに十分な電気信号パターンを刺激パターンとして該実験動物の嗅球に与える工程と、

を包含する、治療方法。

30. 前記目的の生理的反応が血圧降下である、請求項29に記載の方法。

31. 前記目的の生理的反応が血糖値の低下である、請求項29に記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05426

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61B5/0484, 5/0478, A61N1/05, A01K67/00, G01N33/50, 33/15

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61B5/0484, 5/0478, A61N1/05, A01K67/00, G01N33/15, 33/50

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2001
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2001	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2001

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 970702 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 January, 2000 (12.01.00), Full text; all drawings & WO 97/29764 A1 & AU 1672397 A	1-8, 10-31
A	JP 11-196870 A (Katsuhiko MIKOSHIBA), 27 July, 1999 (27.07.99), Full text; all drawings (Family: none)	1-8, 10-31

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
18 July, 2001 (18.07.01)Date of mailing of the international search report
31 July, 2001 (31.07.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05426

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 9
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

No specific constitution of an olfactory mucosa stimulating compound is described.

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61B5/0484, 5/0478 A61N1/05 A01K67/00
G01N33/50, 33/15

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61B5/0484, 5/0478 A61N1/05 A01K67/00
G01N33/15, 33/50

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年
日本国公開実用新案公報 1971-2001年
日本国登録実用新案公報 1994-2001年
日本国実用新案登録公報 1996-2001年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 970702 A1 (第一製薬株式会社) 12. 1月. 2000 (12. 01. 00) 全文, 全図 &WO 97/29764 A1 &AU 1672397 A	1-8, 10-31
A	JP 11-196870 A (御子柴克彦) 27. 7月. 1999 (27. 07. 99) 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-8, 10-31

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 07. 01

国際調査報告の発送日

31.07.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中根 利明

2W

9021

電話番号 03-3581-1101 内線 3292

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☒ 請求の範囲 9 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
- 嗅粘膜刺激性化合物の具体的な構成が記載されていない。
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

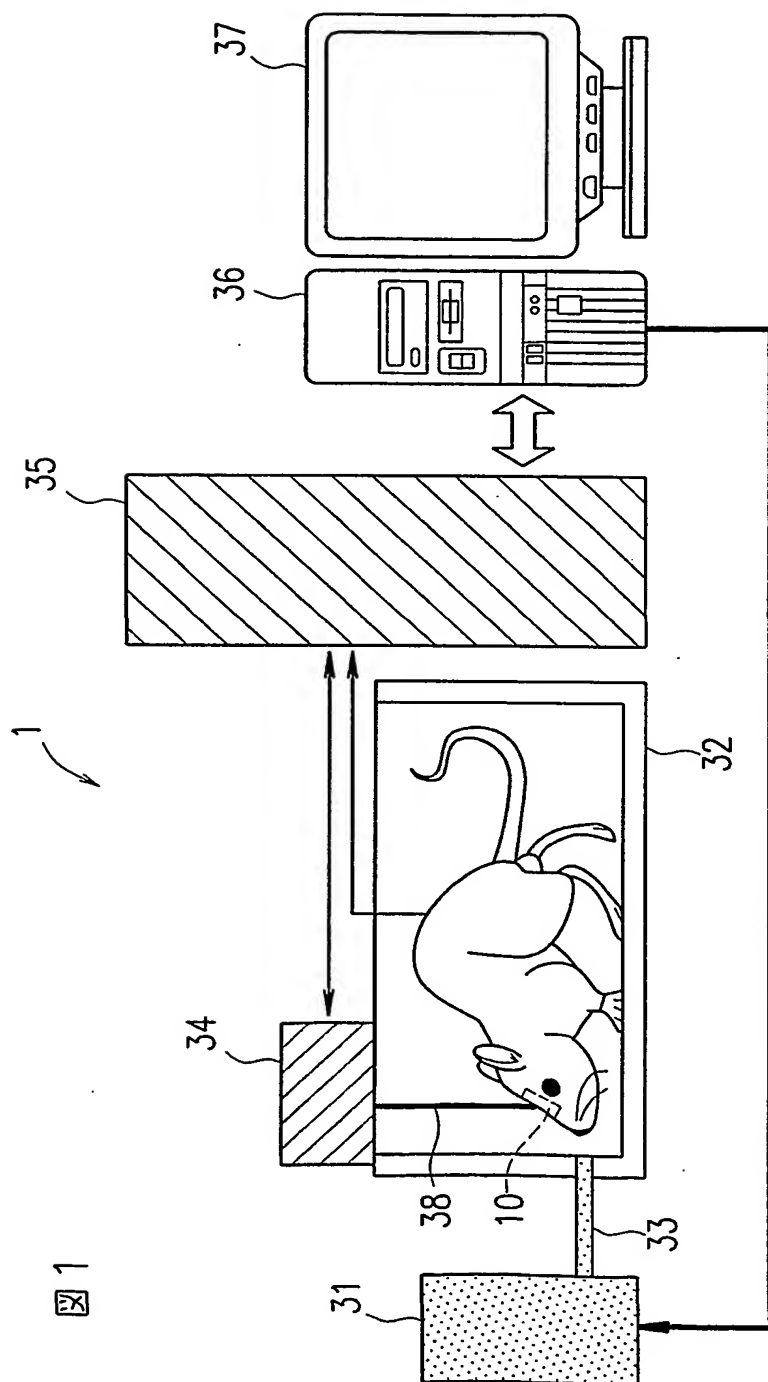
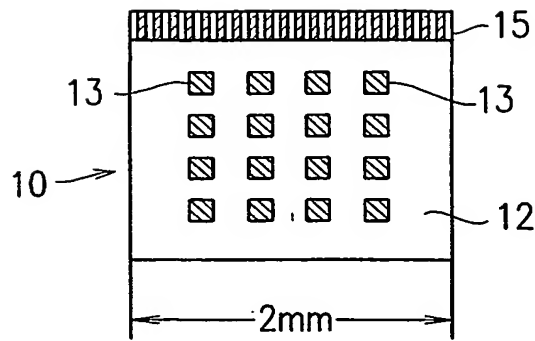
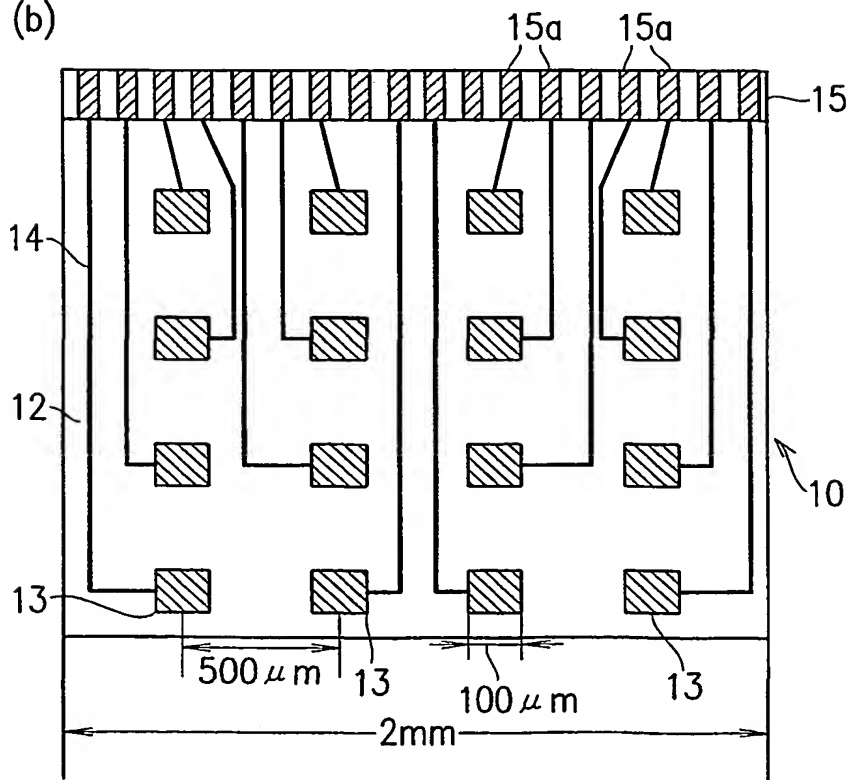


図 2

(a)



(b)



(c)

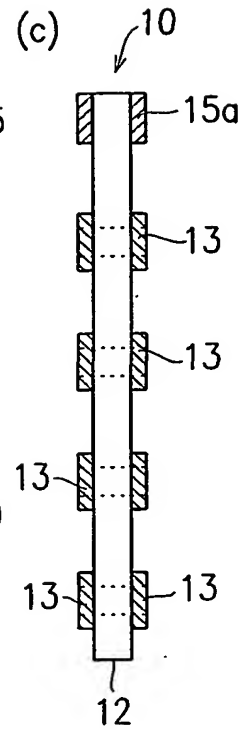
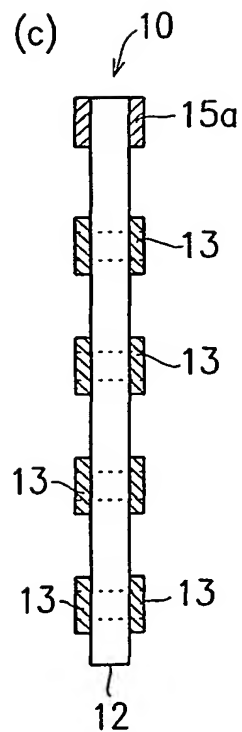
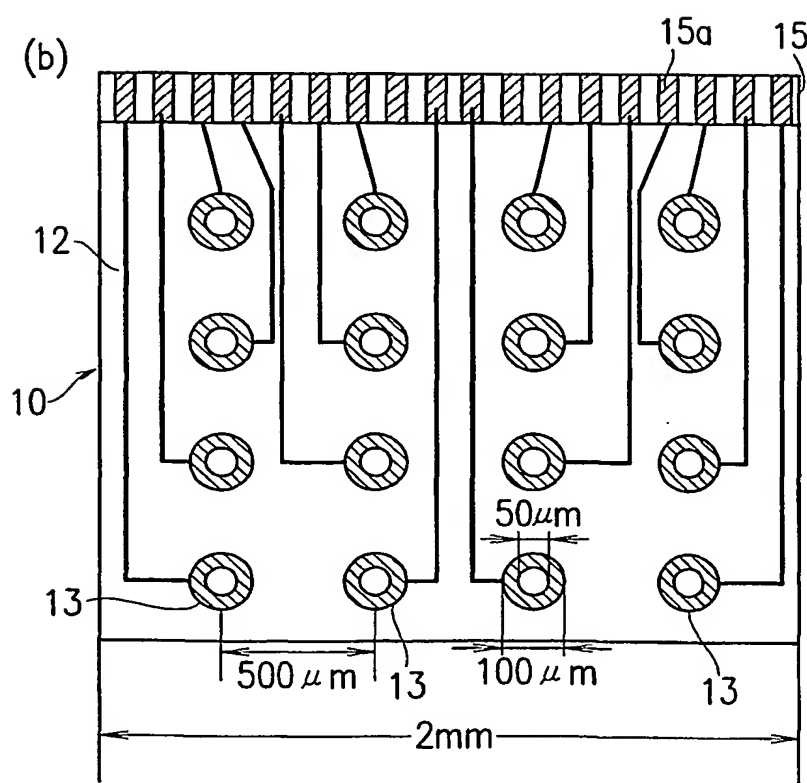
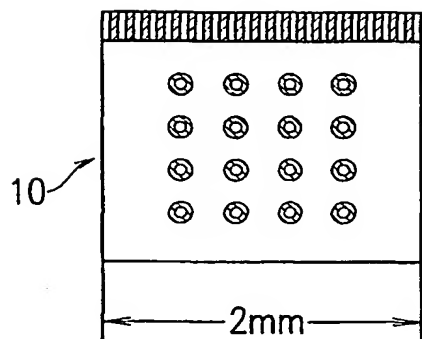
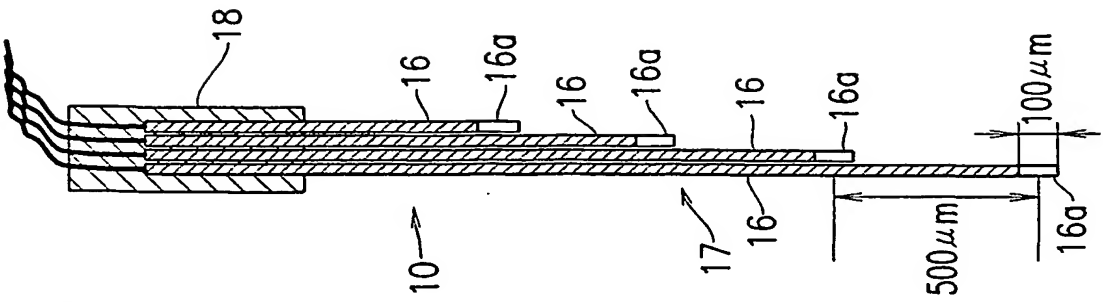


図 3

(a)





(b)

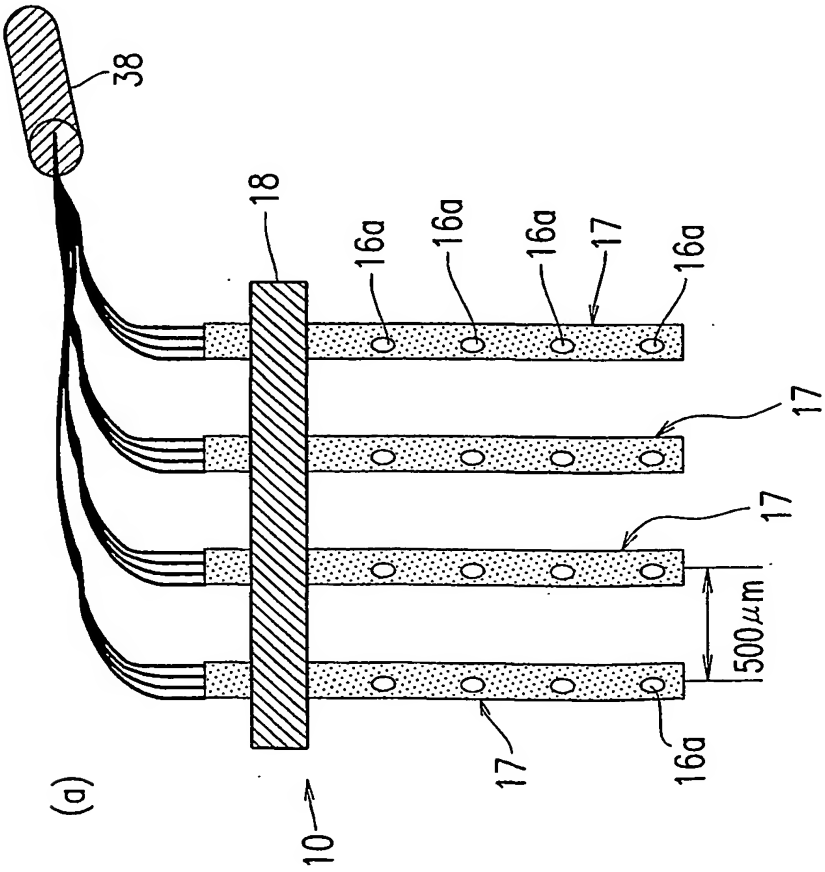
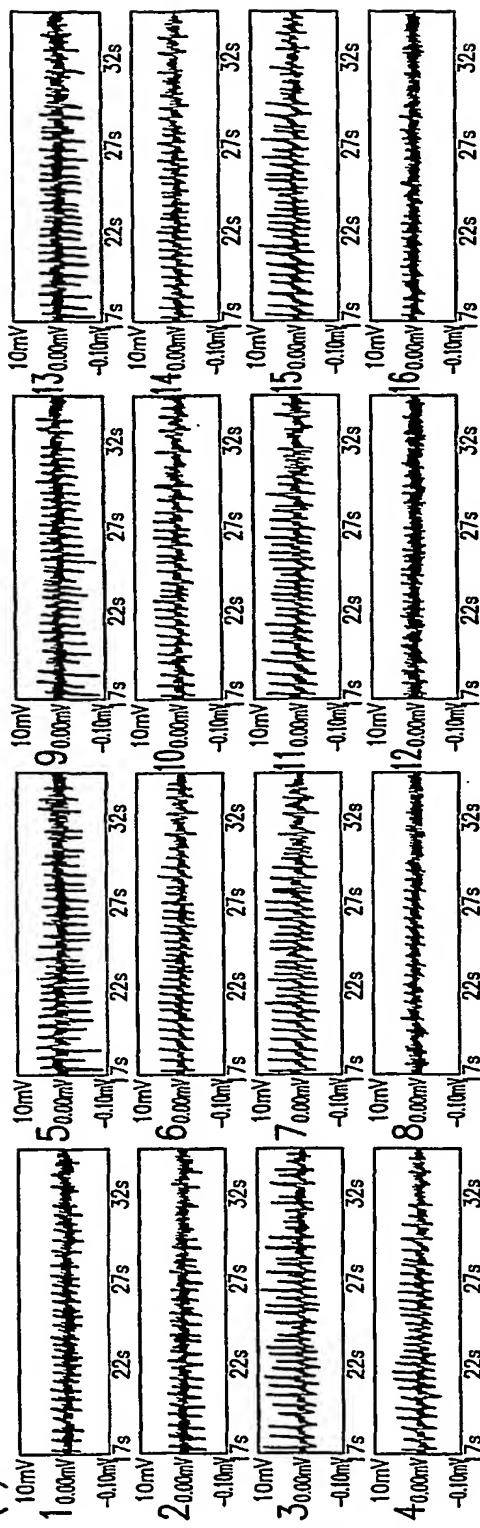


图 4

(a)

図 5

(a)



(b)

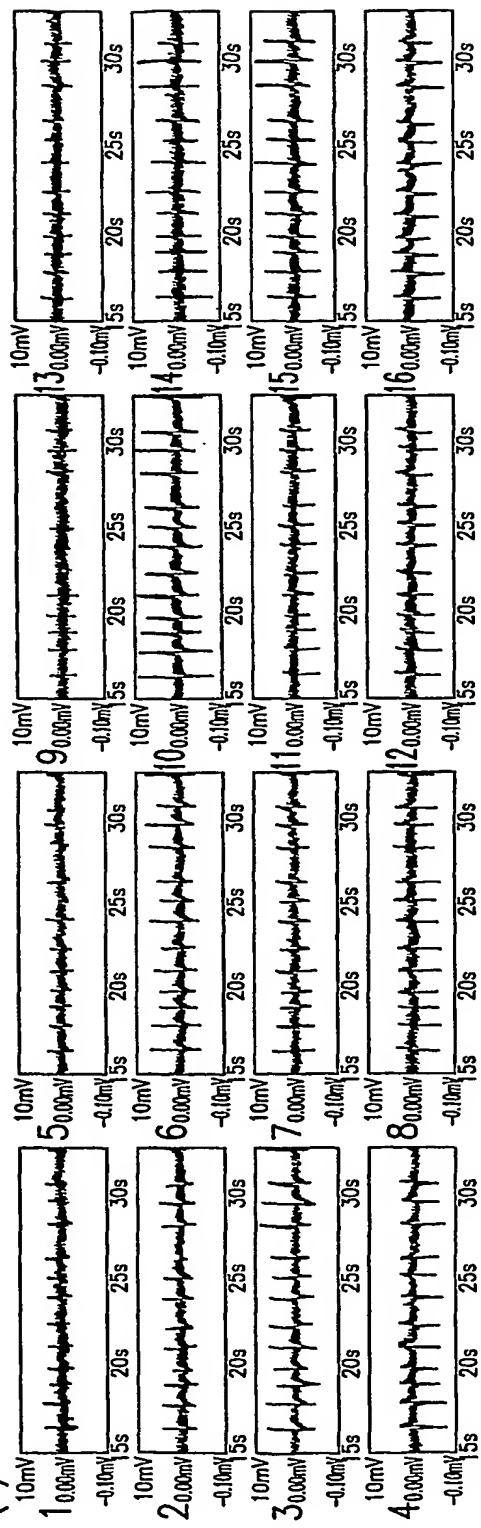
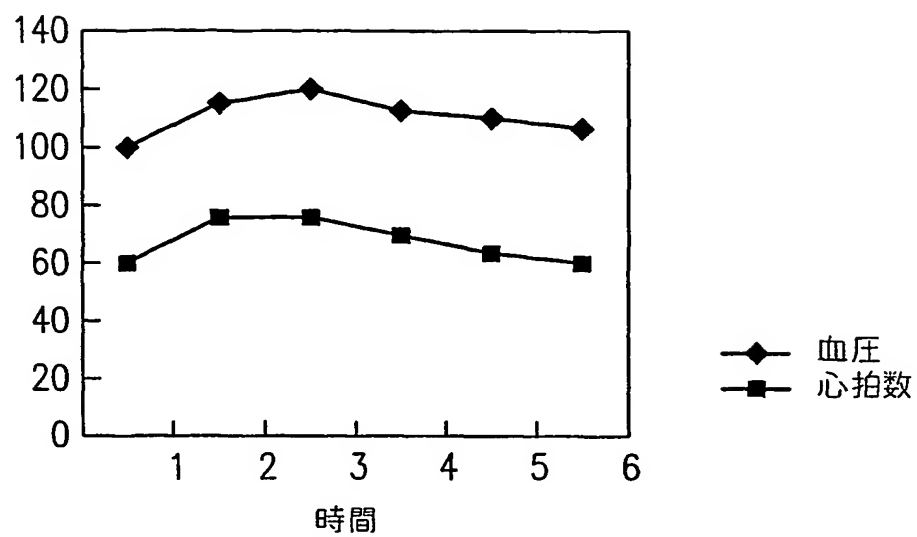
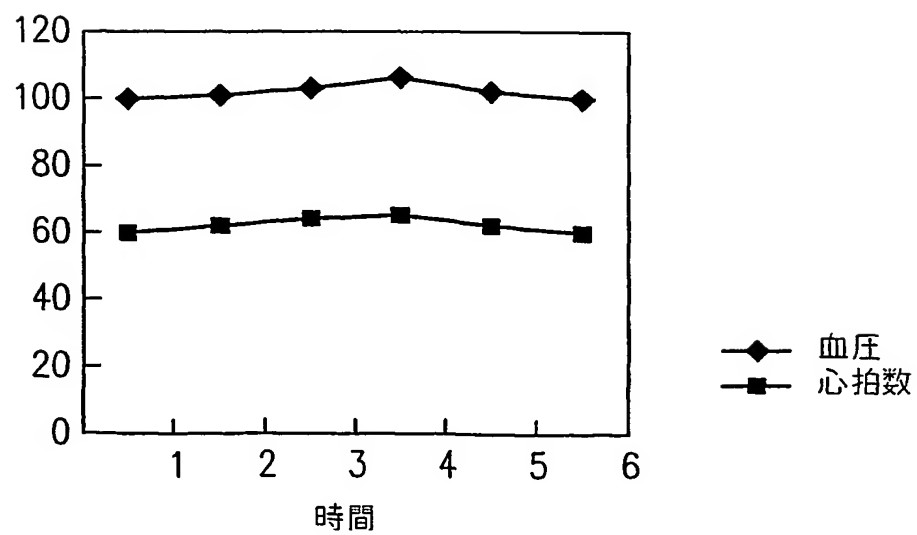


図 6

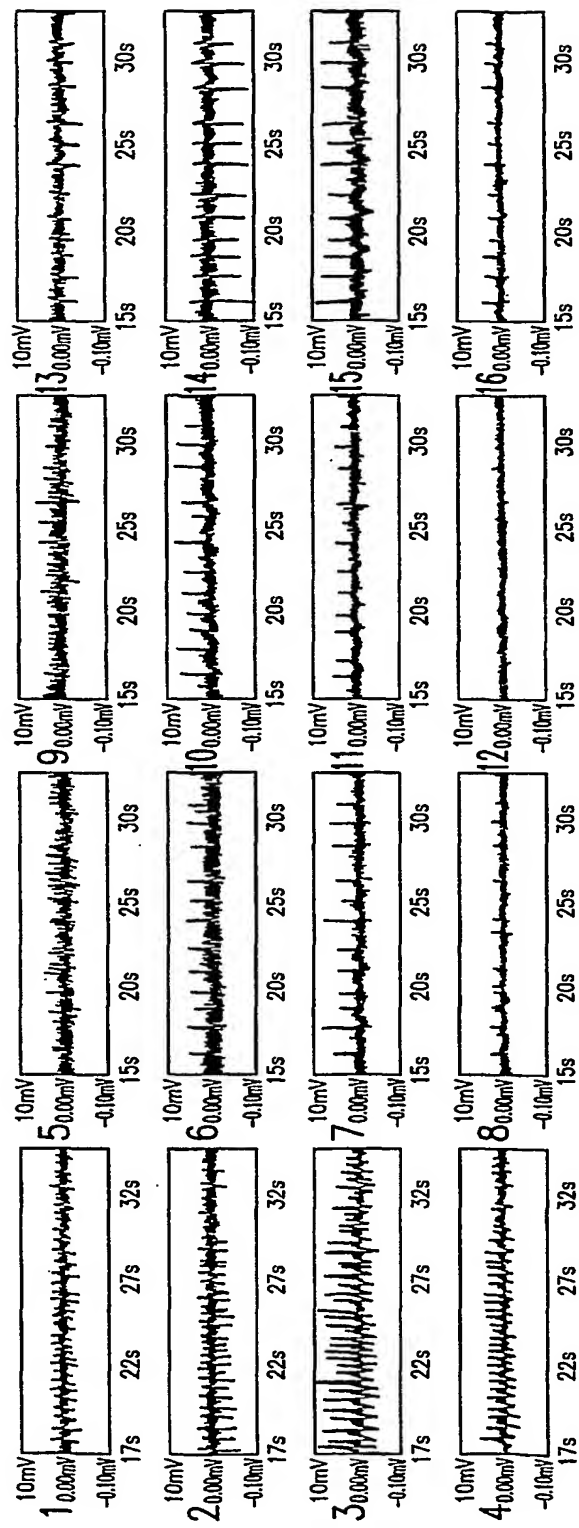
(a)



(b)



7



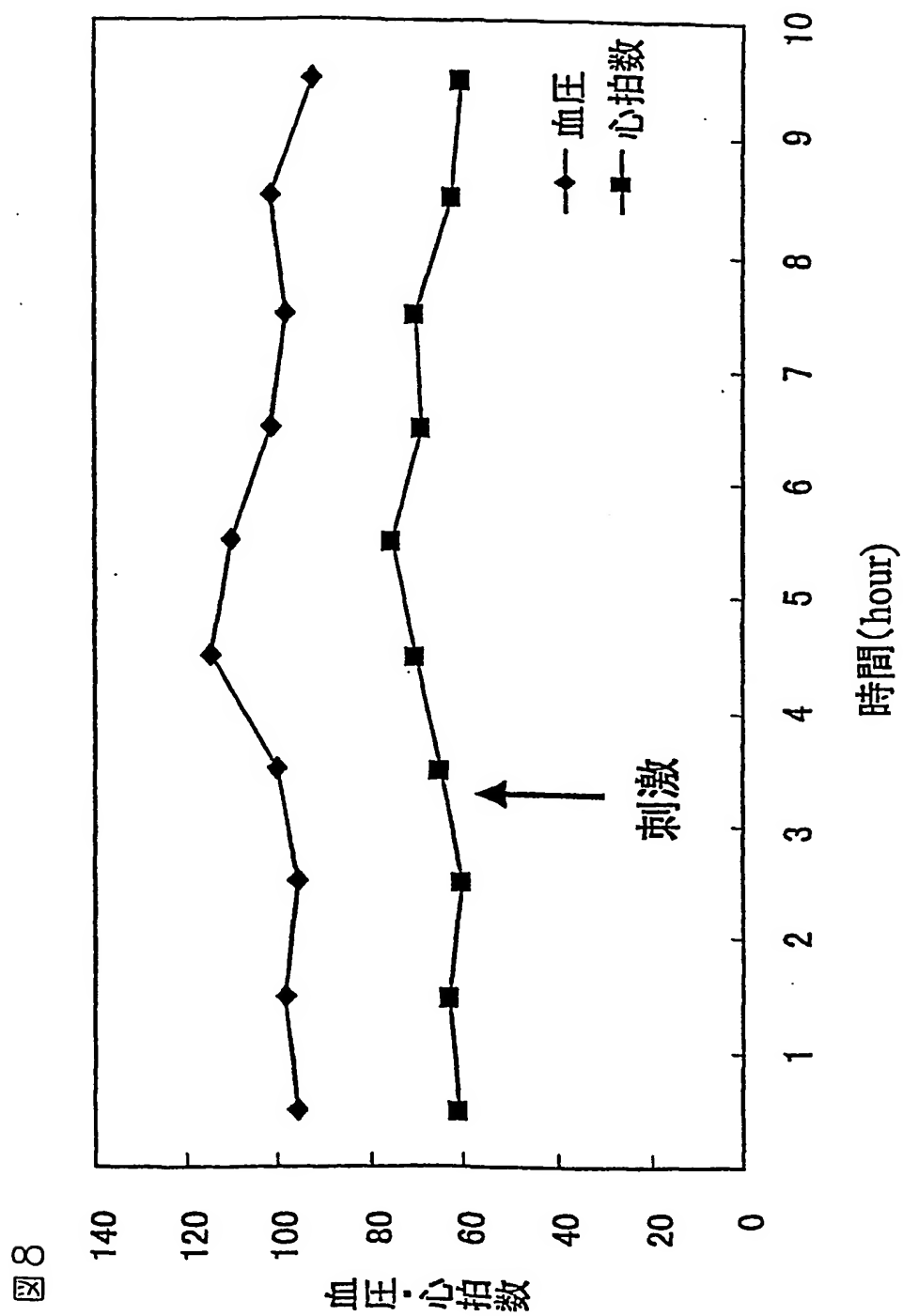
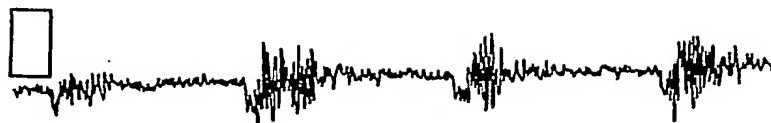
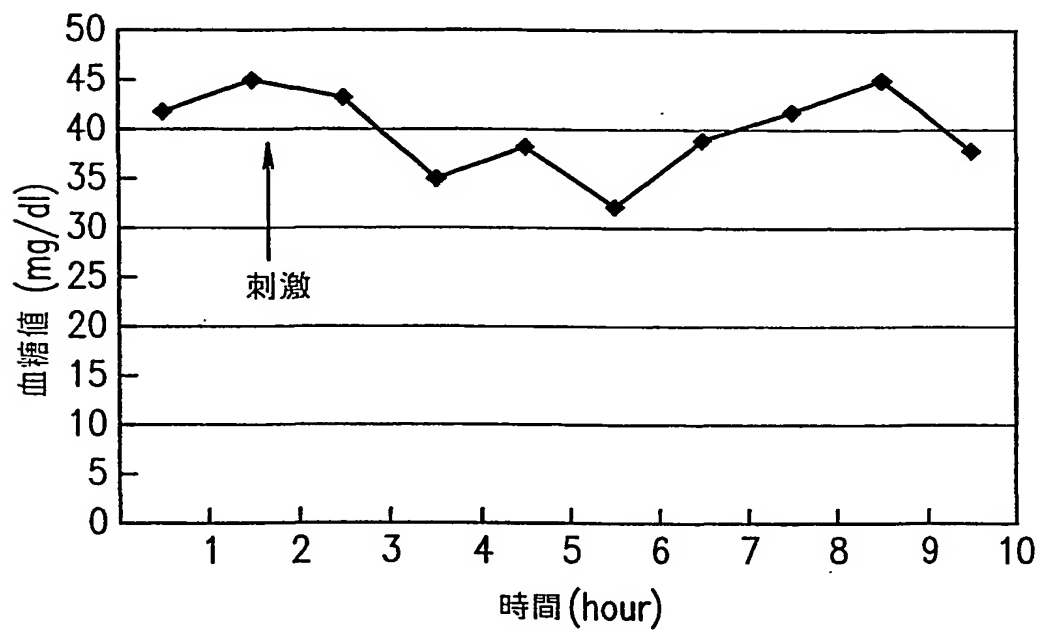


図 9

(a)



(b)



10

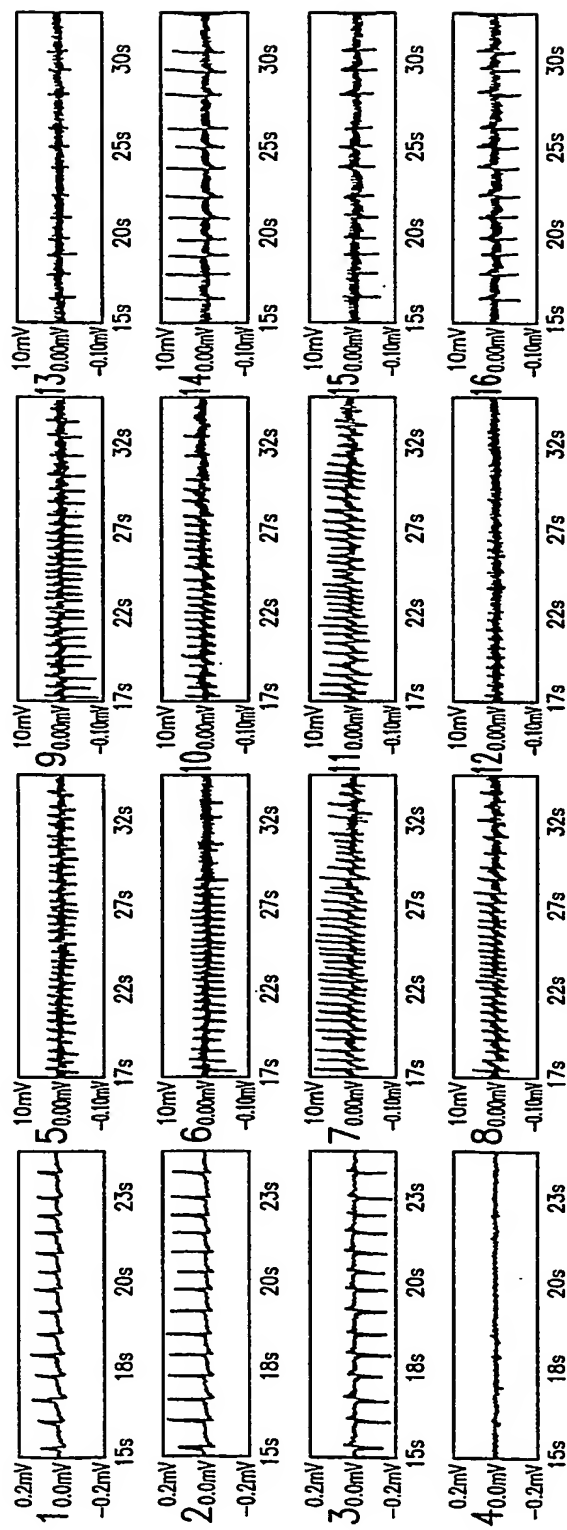


图 11

